

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification 6: C07D 211/42, A61K 31/455	(11) International Publication Number: WO 97/33869
(21) International Application Number: PCT/JP97/00769	(43) International Publication Date: 18 September 1997 (18.09.97)
(22) International Filing Date: 12 March 1997 (12.03.97)	(81) Designated States: CA, JP, KR, US, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
(30) Priority Data: 96/0333 13 March 1996 (13.03.96) ZA	Published With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.
(71) Applicant (for all designated States except US): FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP/JP); 4-7, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541 (JP).	
(72) Inventors and (73) Inventors/Applicants (for US only): OHKUBO, Misuru (JP/JP); 5-1-45, Fushimida, Inagawa-cho, Kawabe-gun, Hyogo 666-02 (JP), TAKAHASHI, Fumie (JP/JP); 3-4-29, Hishiyonishi, Higashiosaka-shi, Osaka 577 (JP), YAMANA, Toshio (JP/JP); 1-4-5, Aburaya, Asahi-ku, Osaka-shi, Osaka 535 (JP), KATO, Masayuki (JP/JP); 6-16-12, Goryo-oyamacho, Nishikyo-ku, Kyoto-shi, Kyoto 610-11 (JP).	
(74) Agent: SEKI, Hideo; Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka Factory, 1-6, Kashima 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka 532 (JP).	
(54) Title: N-(R)-1-(3-(4-PIPERIDYL)PROPYNYL-3-PIPERIDYL)CARBONYL-2(S)-ACETYLAMINO-BETA-ALANINE FIBRINOGEN RECEPTOR ANTAGONIST	AS
(57) Abstract This invention relates to β -alanine derivative represented by formula (I), which is glycoprotein IIB/IIIa antagonist, inhibitor of blood platelets aggregation and inhibitor of the binding of fibrinogen to blood platelets, to processes for the preparation thereof, to a pharmaceutical composition comprising the same and to a method for the prevention and/or treatment of diseases indicated in the specification to a human being or an animal.	

FOR THE PURPOSES OF INFORMATION ONLY

Codes used to identify States party to the PCT on the front pages of pamphlets publishing international applications under the PCT.

AM	Armenia	GB	United Kingdom	MI	Madagascar
AT	Austria	GE	Georgia	MK	Macedonia
AU	Australia	GN	Ghana	ML	Mali
BB	Barbados	GR	Greece	NL	Netherlands
BR	Brazil	HU	Hungary	NO	Norway
BS	Bosnia and Herzegovina	IE	Ireland	NZ	New Zealand
BG	Bulgaria	IT	Italy	PL	Poland
BJ	Benin	JP	Japan	PT	Portugal
BM	Bermuda	KE	Kenya	RO	Romania
BT	Bhutan	KG	Kyrgyzstan	RU	Russian Federation
CA	Canada	KP	Democratic People's Republic of Korea	SD	Sudan
CF	Cote d'Ivoire	KR	Republic of Korea	SE	Sweden
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapore
CH	Switzerland	LJ	Liechtenstein	SI	Slovenia
CI	Cote d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovakia
CM	Cameroun	LR	Liberia	SN	Senegal
CN	China	LT	Lithuania	SV	Sweden
CS	Czech Republic	LU	Luxembourg	TD	Chad
CZ	Czech Republic	LV	Latvia	TG	Togo
DE	Germany	LY	Libya	TJ	Tajikistan
DK	Denmark	MC	Monaco	TT	Trinidad and Tobago
EE	Estonia	MD	Republic of Moldova	UA	Ukraine
ES	Spain	MG	Madagascar	UG	Uganda
FI	Finland	MH	Marshall Islands	US	United States of America
FR	France	MN	Mongolia	UZ	Uzbekistan
GA	Gabon	MR	Mauritania	VN	Viet Nam

DESCRIPTION

N-[(R)-1-{3-(4-PIPERIDYL)PROPYONYL-3-PIPERIDYL-CARBONYL-2(S)-ACETYLAMINO-BETA-ALANINE AS FIBRINOGEN RECEPTOR ANTAGONIST

5 TECHNICAL FIELD

The present invention relates to β -alanine derivative. More particularly, it relates to β -alanine derivative which is glycoprotein IIb/IIIa antagonist, inhibitor of blood platelets aggregation and inhibitor of the binding of fibrinogen to blood platelets.

10 BACKGROUND ART

In European Patent Application No. 512,831 A1, there are disclosed fibrinogen receptor antagonists.

15 In European Patent Application No. 445,796 A2, there are disclosed inhibitor of blood platelets aggregation.

DISCLOSURE OF INVENTION

The present invention relates to β -alanine derivative. More particularly, it relates to β -alanine derivative which is glycoprotein IIb/IIIa antagonist and inhibitor of platelet aggregation, and useful as :

a drug for the prevention and/or the treatment of diseases caused by thrombus formation such as arterial thrombosis; arterial sclerosis; ischemic heart diseases [e.g. angina pectoris (e.g. stable angina pectoris, unstable angina pectoris including imminent infarction, etc.), myocardial infarction (e.g. acute myocardial infarction, etc.), coronary thrombosis, etc.]; ischemic brain diseases [e.g. cerebral infarction (e.g. cerebral thrombosis (e.g. acute cerebral thrombosis, etc.), cerebral embolism, etc.), transient cerebral ischemia (e.g. transient ischemic attack, etc.), cerebrovascular spasm after cerebral hemorrhage (e.g. cerebrovascular spasm after subarachnoid hemorrhage, etc.), etc.];

pulmonary vascular diseases (e.g. pulmonary thrombosis, pulmonary embolism etc.); peripheral circulatory disorder [e.g. arteriosclerosis obliterans, thromboangiitis obliterans (i.e. Burger's disease), Raynaud's disease,

5 complication of diabetes mellitus (e.g. diabetic angiopathy, diabetic neuropathy, etc.), phlebotrombosis (e.g. deep vein thrombosis, etc.), etc.] or the like;

a drug for the prevention and/or the treatment of restenosis and/or reocclusion such as restenosis and/or reocclusion after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA), restenosis and/or reocclusion after the administration of thrombolytic drug (e.g. tissue plasminogen activator (TPA), etc.) or the like;

10 a drug for the adjuvant therapy with thrombolytic drug (e.g. TPA, etc.) or anticoagulant (e.g. heparin, etc.);

a drug for the prevention and/or the treatment of the thrombus formation in case of vascular surgery, valve replacement, extracorporeal circulation [e.g. surgery (e.g. open heart surgery, pump-oxygenator, etc.)]

20 hemodialysis, etc.), transplantation, or the like;

a drug for the prevention and/or the treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC), thrombotic thrombocytopenia, essential thrombocytosis, inflammation (e.g. nephritis, etc.), immune diseases, or the like;

25 a drug for inhibiting of metastasis; or the like.

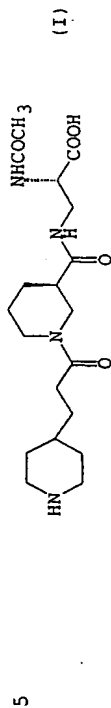
The β -alanine derivative of the present invention is expected to be useful as an inhibitor of cell adhesion and so is expected to be useful as

30 a drug for the prevention and/or the treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC), thrombotic thrombocytopenia, essential thrombocytosis, inflammation (e.g. nephritis, etc.), immune diseases, or the like;

35 a drug for inhibiting of metastasis; or the like.

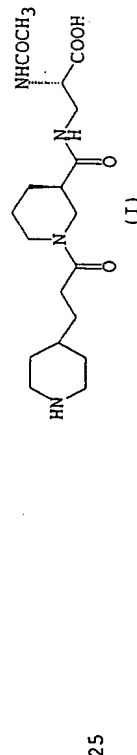
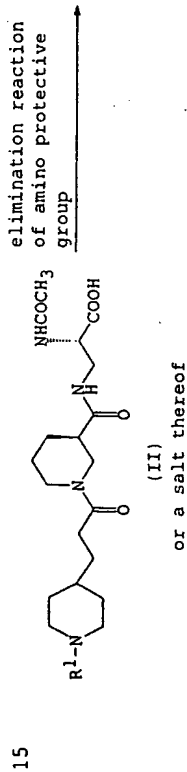
3

The object β -alanine derivative of the present invention can be shown by the following formula (I) :

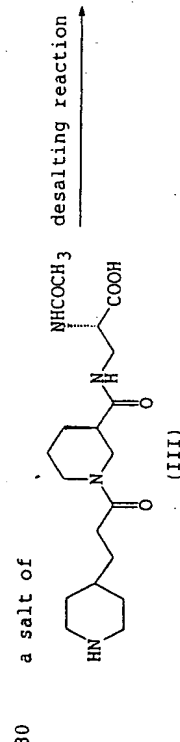


10 The object compound (I) can be prepared by the following processes.

Process 1



Process 2



wherein R¹ is amino protective group.

Suitable salt of the compounds (II) and (III) are pharmaceutically acceptable salt such as conventional non-toxic salt and include a metal salt such as an alkali metal salt [e.g. sodium salt, potassium salt, etc.] and an alkaline earth metal salt [e.g. calcium salt, magnesium salt, etc.] an ammonium salt, an organic base salt [e.g. trimethylamine salt, triethylamine salt, pyridine salt, picoline salt dicyclohexylamine salt, N,N-dibenzylethylenediamine salt, etc.], an organic acid addition salt [e.g. formate, acetate, trifluoroacetate, maleate, tartrate, methanesulfonate, benzenesulfonate, toluenesulfonate, etc.], an inorganic acid addition salt [e.g. hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, sulfate, phosphate, etc.], a salt with an amino acid [e.g. arginine salt, aspartic acid salt, glutamic acid salt, etc.] and the like.

In the above and subsequent descriptions of this specification, suitable examples of the various definitions are explained in detail as follows :

The term "lower" is intended to mean 1 to 6 carbon atom(s), unless otherwise indicated.

The term "higher" is used to intend a group having 7

to 20 carbon atoms, unless otherwise provided.

Suitable "lower alkyl" may be straight or branched ones such as methyl, ethyl, isopropyl, propyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, t-butyl, pentyl, isopentyl, hexyl, isohexyl or the like.

Suitable "amino protective group" may include acyl group as explained below, a conventional protecting group such as ar(lower)alkyl which may have 1 to 3 suitable substituent(s) (e.g. benzyl, phenethyl, 1-phenylethyl, benzhydryl, trityl, etc.), [5-(lower)alkyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl](lower)alkyl [e.g. (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl, etc.] or the like; and the like.

Suitable "acyl group" and "acyl" may include aliphatic acyl, aromatic acyl, arylaliphatic acyl and heterocyclic-aliphatic acyl derived from carboxylic acid, carbonic acid, carbamic acid, sulfonic acid, and the like.

Suitable example of said "acyl group" may be illustrated as follows :

aliphatic acyl such as lower or higher alkanoyl (e.g., formyl, acetyl, propanoyl, butanoyl,

2-methylpropanoyl, pentanoyl, 2,2-dimethylpropanoyl, hexanoyl, heptanoyl, octanoyl, nonanoyl, decanoyl, undecanoyl, dodecanoyl, tridecanoyl, tetradecanoyl, pentadecanoyl, hexadecanoyl, heptadecanoyl, octadecanoyl, nonadecanoyl, icosanoyl, etc.);

lower or higher alkoxyacarbonyl (e.g., methoxyacarbonyl, ethoxyacarbonyl, t-butoxyacarbonyl, t-pentyloxyacarbonyl, heptyloxyacarbonyl, etc.);

lower or higher alkylsulfonyl (e.g., methylsulfonyl, ethylsulfonyl, etc.);

lower or higher alkoxy sulfonyl (e.g., methoxy sulfonyl,

ethoxysulfonyl, etc.); or the like;

aromatic acyl such as

aroyl (e.g., benzoyl, toluoyl, naphthoyl, etc.);

ar(lower)alkanoyl [e.g., phenyl(C₁-C₆)alkanoyl (e.g.,

phenylacetyl, phenylpropanoyl, phenylbutanoyl,

phenylisobutanoyl, phenylpentanoyl, phenylhexanoyl, etc.),

naphthyl(C₁-C₆)alkanoyl (e.g., naphthylacetyl,

naphthylpropanoyl, naphthylbutanoyl, etc.), etc.);

ar(lower)alkenoyl [e.g., phenyl(C₃-C₆)alkenoyl (e.g.,

phenylpropenoyl, phenylbutenoyl, phenylmethacryloyl,

phenylpentenoyl, phenylhexenoyl, etc.), naphthyl(C₃-C₆)-

alkenoyl (e.g., naphthylpropenoyl, naphthylbutenoyl,

etc.), etc.);

ar(lower)alkoxyacarbonyl [e.g., phenyl(C₁-C₆)-

alkoxyacarbonyl (e.g., benzyloxyacarbonyl, etc.), etc.);

aryloxyacarbonyl (e.g., phenoxyacarbonyl,

naphthylloxyacarbonyl, etc.);

aryloxy(lower)alkanoyl (e.g., phenoxyacetyl,

phenoxypropionyl, etc.);

arylcacbamoyl (e.g., phenylcacbamoyl, etc.);

arylthiocacbamoyl (e.g., phenylthiocacbamoyl, etc.);

arylglyoxylyl (e.g., phenylglyoxylyl,

naphthylglyoxylyl, etc.);

arylsulfonyl which may have 1 to 4 lower alkyl (e.g.,

phenylsulfonyl, p-tolylsulfonyl, etc.); or the like;

heterocyclic acyl such as

heterocyclicacarbonyl;

heterocyclic(lower)alkanoyl (e.g., heterocyclicacetyl,

heterocyclicpropanoyl, heterocyclicbutanoyl,

heterocyclicpentanoyl, heterocyclichexanoyl, etc.);

heterocyclic(lower)alkenoyl (e.g., heterocyclicpropenoyl,

heterocyclicbutenoyl, heterocyclicpentenoyl,

heterocyclichexenoyl, etc.);

heterocyclicglyoxylyl; or the like; and the like.

Suitable "heterocyclic moiety" in the terms

"heterocycliccarbonyl", "heterocyclic(lower)alkyl", "heterocyclic(lower)alkenyl" and "heterocyclicglyoxyloyl" as mentioned above, and "heterocyclic group" mean saturated or unsaturated monocyclic or polycyclic heterocyclic group containing at least one hetero-atom such as an oxygen, sulfur, nitrogen atom and the like, in which the preferable heterocyclic group may be heterocyclic group such as

- 10 unsaturated 3 to 8-membered (more preferably 5 or 6-membered) heteromonocyclic group containing 1 to 4 nitrogen atom(s), for example, pyrrolyl, pyrrolinyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridyl, dihydropyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazolyl (e.g., 4H-1,2,4-triazolyl, 1H-1,2,3-triazolyl, 2H-1,2,3-triazolyl, etc.), tetrazolyl (e.g., 1H-tetrazolyl, 2H-tetrazolyl, etc.), etc.;
- 15 saturated 3 to 8-membered (more preferably 5 or 6-membered) heteromonocyclic group containing 1 to 4 nitrogen atom(s), for example, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, piperidyl, piperazinyl, etc.;
- 20 unsaturated condensed heterocyclic group containing 1 to 4 nitrogen atom(s), for example, indolyl, isoindolyl, indolinyl, indoliziny, benzimidazolyl, quinolyl, dihydroquinolyl, isoquinolyl, indazolyl, quinoxalinyl, dihydroquinoxalinyl, benzotriazolyl, etc.;
- 25 unsaturated 3 to 8-membered (more preferably 5 or 6-membered) heteromonocyclic group containing 1 to 2 oxygen atom(s) and 1 to 3 nitrogen atom(s), for example, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl (e.g., 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, etc.), etc.;
- 30 saturated 3 to 8-membered (more preferably 5 or 6-membered) heteromonocyclic group containing 1 to 2 oxygen atom(s) and 1 to 3 nitrogen atom(s), for example, morpholinyl, sydnonyl, etc.;

35 The acyl moiety as mentioned above may have one to

unsaturated condensed heterocyclic group containing 1 to 2 oxygen atom(s) and 1 to 3 nitrogen atom(s), for example, benzoxazolyl, benzoxadiazolyl, etc.;

- 5 unsaturated 3 to 8-membered (more preferably 5 or 6-membered) heteromonocyclic group containing 1 to 2 sulfur atom(s) and 1 to 3 nitrogen atom(s), for example, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl (e.g., 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, etc.), dihydrothiazinyl, etc.;
- 10 saturated 3 to 8-membered (more preferably 5 or 6-membered) heteromonocyclic group containing 1 to 2 sulfur atom(s) and 1 to 3 nitrogen atom(s), for example, thiazolidinyl, etc.;
- 15 unsaturated 3 to 8-membered (more preferably 5 or 6-membered) heteromonocyclic group containing 1 to 2 sulfur atom(s), for example, thienyl, dihydrothieryl, dihydrodithionyl, etc.;
- 20 unsaturated condensed heterocyclic group containing 1 to 2 sulfur atom(s) and 1 to 3 nitrogen atom(s), for example, benzothiazolyl, benzothiadiazolyl, etc.;
- 25 unsaturated 3 to 8-membered (more preferably 5 or 6-membered) heteromonocyclic group containing an oxygen atom, for example, furyl, etc.;
- unsaturated 3 to 8-membered (more preferably 5 or 6-membered) heteromonocyclic group containing an oxygen atom and 1 to 2 sulfur atom(s), for example, dihydrooxathiinyl, etc.;
- 30 unsaturated condensed heterocyclic group containing 1 to 2 sulfur atom(s), for example, benzothienyl, benzodithiinyl, etc.;
- unsaturated condensed heterocyclic group containing an oxygen atom and 1 to 2 sulfur atom(s), for example, benzoxathiinyl, etc.;

35 The acyl moiety as mentioned above may have one to

ten, same or different, suitable substituent(s) such as lower alkyl (e.g., methyl, ethyl, propyl, etc.); lower alkoxy (e.g., methoxy, ethoxy, propoxy, etc.); lower alkylthio (e.g., methylthio, ethylthio, etc.); lower alkylamino (e.g., methylamino, ethylamino, propylamino, etc.); cyclo(lower)alkyl [e.g. cyclo(C₃-C₆)alkyl (e.g., cyclopentyl, cyclohexyl, etc.)]; cyclo(lower)alkenyl [e.g. cyclo(C₃-C₆)alkenyl (e.g., cyclohexenyl, cyclohexadienyl, etc.)]; halogen (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine); amino; amino protective group as mentioned above; hydroxy; protected hydroxy as mentioned below; cyano; nitro; carboxy; protected carboxy; sulfo; sulfamoyl; imino; oxo; amino(lower)alkyl (e.g., aminomethyl, aminoethyl, etc.); carbamoyloxy; hydroxy(lower)alkyl (e.g., hydroxymethyl, 1 or 2-hydroxyethyl, 1 or 2 or 3-hydroxypropyl, etc.), or the like.

Suitable "protected hydroxy" may include acyl as mentioned above, phenyl(lower)alkyl which may have one or more suitable substituent(s) (e.g., benzyl, 4-methoxybenzyl, trityl, etc.), trisubstituted silyl [e.g., tri(lower)alkylsilyl (e.g., trimethylsilyl, t-butyltrimethylsilyl, etc.), etc.], tetrahydropyranyl and the like.

The more preferred example of "amino protective group" may be lower alkoxy carbonyl or ar(lower)alkoxy carbonyl and the most preferred one may be t-butoxy carbonyl or benzyloxy carbonyl.

30

Process 1

The object compound (I) can be prepared by subjecting a compound (II) or a salt thereof to elimination reaction of amino protective group.

35

This reaction is carried out in accordance with a conventional method such as hydrolysis, reduction or the like.

The hydrolysis is preferably carried out in the presence of a base or an acid including Lewis acid.

5

Suitable base may include an inorganic base and an organic base such as an alkali metal [e.g. sodium, potassium, etc.], an alkaline earth metal [e.g. magnesium, calcium, etc.], the hydroxide or carbonate or bicarbonate thereof, trialkylamine [e.g. trimethylamine, triethylamine, etc.], picoline, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, or the like.

10

Suitable acid may include an organic acid [e.g. formic acid, acetic acid, propionic acid, trichloroacetic acid, trifluoroacetic acid, etc.] and an inorganic acid [e.g. hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, hydrogen chloride, hydrogen bromide, etc.].

15

The elimination using Lewis acid such as

20

trihaloacetic acid [e.g. trichloroacetic acid, trifluoroacetic acid, etc.] or the like is preferably carried out in the presence of cation trapping agents [e.g. anisole, phenol, etc.].

25

The reaction is usually carried out in a solvent such as water, an alcohol [e.g. methanol, ethanol, etc.], methylene chloride, tetrahydrofuran, a mixture thereof or any other solvent which does not adversely influence the reaction. A liquid base or acid can be also used as the solvent. The reaction temperature is not critical and the reaction is usually carried out under cooling to warming.

30

The reduction method applicable for the elimination reaction may include chemical reduction and catalytic reduction are a combination of metal [e.g. tin, zinc, iron, etc.] or metallic compound [e.g. chromium chloride,

35

chromium acetate, etc.) and an organic or inorganic acid [e.g. formic acid, acetic acid, propionic acid, trifluoroacetic acid, p-toluenesulfonic acid, hydrochloric acid, hydrobromic acid, etc.).

5 Suitable catalysts to be used in catalytic reduction are conventional ones such as platinum catalysts [e.g. platinum plate, spongy platinum, platinum black, colloidal platinum, platinum oxide, platinum wire, etc.), palladium catalysts [e.g. spongy palladium, palladium black, palladium oxide, palladium on carbon, colloidal palladium; palladium on barium, sulfate, palladium on barium carbonate, etc.), nickel catalysts [e.g. reduced nickel, nickel oxide, Raney nickel, etc.), cobalt catalysts [e.g. reduced cobalt, Raney cobalt, etc.), iron catalysts [e.g. reduced iron, Raney iron, etc.), copper catalysts [e.g. reduced copper, Raney copper, Ullman copper, etc.) and the like.

The reduction is usually carried out in a

conventional solvent which does not adversely influence the reaction such as water, methanol, ethanol, propanol, N,N-dimethylformamide, or a mixture thereof.

Additionally, in case that the above-mentioned acids to be used in chemical reduction are in liquid, they can also be used as a solvent. Further, a suitable solvent to be used in catalytic reduction may be the above-mentioned solvent, and other conventional solvent such as diethyl ether, dioxane, tetrahydrofuran, etc., or a mixture thereof.

The reaction temperature of this reduction is not critical and the reaction is usually carried out under cooling to warming.

When the object compound (I) thus obtained is in a salt form, it can be converted into a free form in a conventional manner.

Process 2

The object compound (I) can be prepared by subjecting a compound (III) to desalting reaction.

This reaction is carried out in accordance with a conventional method such as neutralization, recrystallization, desalting resin column chromatography, or the like.

10 The compounds obtained by the above Processes 1 and 2 can be isolated and purified by a conventional method such as pulverization, recrystallization, column-chromatography, reprecipitation, or the like.

The object compound (I) may include solvated compound [e.g., enclosure compound (e.g., hydrate, etc.)].

The object compound (I) is crystalline, and so it is stable and easy to handle.

20 Now in order to show the utility of the object compound (I), some pharmacological test data of the compound (I) of the present invention are shown in the following.

25 Test 1 : Fibrinogen binding to platelets

Test Compound

the compound of Example 1

Test Method

30 Washed human platelets were prepared from platelet-rich plasma by gel filtration. The washed platelets were activated with 20 μ M ADP for 10 minutes and then fixed for 30 minutes with 0.8% paraformaldehyde. The platelets were then washed by centrifugation and suspended in HEPES-

Tyrod's buffer containing 2 mM CaCl_2 and 1 mM MgCl_2 .

350 μl of platelets were incubated at a final concentration of $2 \times 10^8/\text{ml}$ with 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ FITC-fibrinogen and test compound. The reaction was left for 30 minutes at room temperature. The FITC fluorescence of bound fibrinogen was measured by using a FACS can flow cytometer.

Specific binding was calculated by subtracting the binding in the presence of 50-fold excess unlabeled fibrinogen. Result was expressed at IC_{50} value, i.e. dose required to inhibit the binding by 50%.

Test Result

Test Compound	IC_{50}
(1)	1.6×10^{-8}

20

The pharmaceutical composition of the present invention can be used in the form of a pharmaceutical preparation, for example, in solid, semisolid or liquid form, which contains the object compound (I), as an active ingredient in admixture with an organic or inorganic carrier or excipient suitable for rectal, pulmonary (nasal or buccal inhalation), nasal, ocular, external (topical), oral or parenteral (including subcutaneous, intravenous and intramuscular) administrations or insufflation.

30

The active ingredient may be compounded, for example, with the usual non-toxic, pharmaceutically acceptable carriers for tablets, pellets, troches, capsules, suppositories, creams, ointments, aerosols, powders for insufflation, solutions, emulsions, suspensions, and any

35

other form suitable for use. And, if necessary, in addition, auxiliary, stabilizing, thickening and coloring agents and perfumes may be used.

The object compound (I) is included in the pharmaceutical composition in an amount sufficient to produce the desired effect upon the process or condition of the diseases.

The pharmaceutical composition of the present invention can be manufactured by the conventional method in this field of the art. If necessary, the technique generally used in this field of the art for improving the bioavailability of a drug can be applied to the pharmaceutical composition of the present invention.

15

For applying the composition to a human being or an animal, it is preferable to apply it by intravenous (including i.v. infusion), intramuscular, pulmonary, or oral administration, or insufflation including aerosols from metered dose inhalator, nebulizer or dry powder inhalator.

20

While the dosage of therapeutically effective amount of the object compound (I) varies from and also depends upon the age and condition of each individual patient to be treated, in the case of intravenous administration, a daily dose of 0.001-100 mg of the object compound (I) per kg weight of a human being or an animal, in the case of intramuscular administration, a daily dose of 0.001-100 mg of the object compound (I) per kg weight of a human being or an animal, in case of oral administration, a daily dose of 0.001-200 mg of the object compound (I) per kg weight of a human being or an animal in generally given for the prevention and/or the treatment of aforesaid diseases in a

35

15

human being or an animal.

The following **Example** is given for the purpose of illustrating the present invention in more detail.

Example 1

A mixture of N-[(R)-1-(3-(1-benzoyloxycarbonyl-4-piperidyl)propionyl)-3-piperidylcarbonyl]-2(S)-acetylamino-β-alanine (0.5 g) 1N HCl (0.94 ml) and 10% Pd-C (0.1 g) in tetrahydrofuran (5 ml) was hydrogenated at atmospheric pressure for 2 hours. After the catalyst was removed by filtration, the filtrate was concentrated in vacuo. The residue was resolved in water, and neutralized with saturated aqueous NaHCO₃, desalted by using the resin of HP-20 eluting with isopropanol:H₂O = (1:1), then freeze-dried and recrystallized from ethanol to give N-[(R)-1-(3-(4-piperidyl)propionyl-3-piperidylcarbonyl)-2(S)-acetylamino-β-alanine (0.34 g, 91.0%) as white crystal.

IR (KBr pellet) : 2943, 2862, 1608 cm⁻¹

NMR (D₂O, δ) : 1.31-1.88 (8H, m), 1.94-2.03 (4H, m), 2.03 (3H, s), 2.39-2.54 (3H, m), 2.80-3.05 (3H, m), 3.19-3.48 (5H, m), 3.63-3.74 (1H, m), 3.81-3.95 (1H, m), 4.18-4.34 (1H, m), 4.35-4.41 (1H, m)

Elemental Analysis Calcd. for C₁₉H₃₂N₄O₅·1.6H₂O :

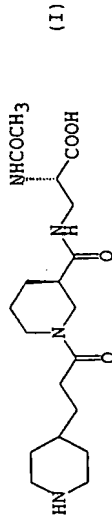
C 53.66, H 8.34, N 13.17

Found : C 53.63, H 8.56, N 13.03

16

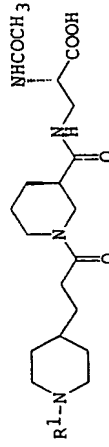
CLAIMS

1. A compound of the formula (I) :

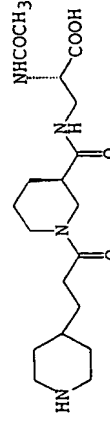


2. A process for preparing a compound of claim 1, which comprises

(i) subjecting a compound of the formula :

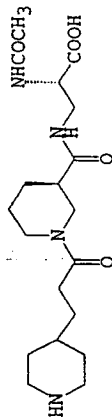


wherein R¹ is amino protective group, or a salt thereof, to elimination reaction of the amino protective group, to give a compound of the formula :

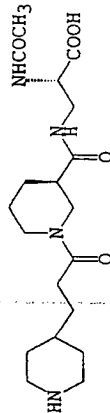


(ii) subjecting a salt of a compound of the formula :

17



to desalting reaction, to give a compound of the formula :



3. A pharmaceutical composition which comprises, as an active ingredient, a compound of claim 1 in admixture with pharmaceutically acceptable carriers or excipients.

4. Use of a compound of claim 1 for the manufacture of a medicament.

5. A compound of claim 1 for use as a medicament.

6. A method for the prevention and/or the treatment of diseases caused by thrombus formation; restenosis or reocclusion; the thrombus formation in case of vascular surgery, valve replacement, extracorporeal circulation or transplantation; disseminated intravascular coagulation; thrombotic thrombocytopenic; essential thrombocytosis; inflammation; immune diseases; or metastasis; or for the adjuvant therapy with thrombolytic drug or anticoagulant; which comprises administering a compound of claim 1 to a human being or an animal.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inten ad Application No
PCT/JP 97/00769

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D211/42 A61K31/455

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

5

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

10

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 96 29309 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 26 September 1996 see claims 1,11-15; example 146	1-6
X	WO 95 08536 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 30 March 1995 * Example 26(6) * see claims 1,13-17	1-6
Y	EP 0 445 796 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE) 11 September 1991 cited in the application * entire document *	1-6
Y	EP 0 512 831 A (MERCK & CO., INC.) 11 November 1992 cited in the application * entire document *	1-6

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may show doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the state of the art of another claim or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but containing information on the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents in the art
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 June 1997

Date of mailing of the international search report

18.02.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 7200 HV Zwolle
Tel. (+31-52) 240500
Fax (+31-70) 140-3018

Authorized officer

Hertz, C

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1993)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intem. al Application No
PCT/JP 97/00769

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages
Y	WO 95 25091 A (ORTHO PHARMACEUTICAL CORPORATION) 21 September 1995 see claim 1; example 8 ---
Y	WO 95 11228 A (SUMITOMO PHARMACEUTICALS CO., LTD.) 27 April 1995 * entire document *
Y	8100RG. MED. CHEM. LETT., vol. 6, no. 20, 1996 pages 2371-2376, XP000572765 W. J. HOEKSTRA ET AL.: "Solid-phase parallel synthesis applied to lead optimization: discovery of potent analogues of the GPlIb/IIIa antagonist RWJ-50042" * compound of formula 1, 17, 18 * see table 1 ---
Y	J. MED. CHEM., vol. 38, no. 10, 1995, pages 1582-1592, XP000572765 W. J. HOEKSTRA ET AL.: "Design and Evaluation of Nonpeptide Fibrinogen gamma-Chain Based GPlIb/IIIa Antagonists" * compound of formula 25 * see table 2 -----

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intem. al Application No
PCT/JP 97/00769

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9629309 A	26-09-96	AU 4954296 A	08-10-96
WO 9508536 A	30-03-95	AU 7665794 A	10-04-95
		CN 1116847 A	14-02-96
		EP 0669912 A	06-09-95
		HU 73174 A	28-06-96
		ZA 9407350 A	18-05-95
		JP 8053415 A	27-02-96
EP 445796 A	11-09-91	CA 2037153 A	10-09-91
		IL 97401 A	15-03-95
		JP 2501252 B	29-05-96
		JP 4217652 A	07-08-92
		US 5430024 A	04-07-95
		US 5273982 A	28-12-93
		HR 930353 A	30-06-96
EP 512831 A	11-11-92	AU 647618 B	24-03-94
		AU 1611192 A	12-11-92
		BG 98194 A	30-09-94
		CA 2068064 A	08-11-92
		CN 1067883 A	13-01-93
		HU 68769 A	28-07-95
		JP 2531562 B	04-09-96
		JP 6009525 A	18-01-94
		NO 933999 A	05-11-93
		NZ 242609 A	27-04-95
		WO 9219595 A	12-11-92
		US 5455243 A	03-10-95
		US 5281585 A	25-01-94
		LT 475 A,B	25-10-94
WO 9525091 A	21-09-95	AU 2119195 A	03-10-95
		CA 2163027 A	21-09-95
		CN 1128022 A	31-07-96
		EP 0746545 A	11-12-96
		FI 955498 A	15-01-96
		NO 954609 A	05-01-96
WO 9511228 A	27-04-95	AU 7862794 A	08-05-95

THIS PAGE BLANK (USPTO)

21

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2000-506524

(P2000-506524A)

(43) 公表日 平成12年5月30日 (2000.5.30)

(51) Int.Cl. ¹	識別記号	PI	テマコード* (参考)
C 0 7 D 211/42		C 0 7 D 211/42	
A 6 1 P 7/02		A 6 1 K 31/00	6 0 7 A
A 6 1 K 31/4523		31/445	6 1 0

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 20 頁)

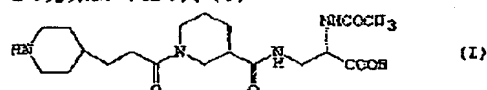
(21) 出願番号 特願平9-532437
 (86) (22) 出願日 平成9年3月12日 (1997.3.12)
 (85) 翻訳文提出日 平成10年7月14日 (1998.7.14)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP97/00769
 (87) 国際公開番号 WO97/33869
 (87) 国際公開日 平成9年9月18日 (1997.9.18)
 (31) 優先権主張番号 96/2033
 (32) 優先日 平成8年3月13日 (1996.3.13)
 (33) 優先権主張国 南アフリカ (ZA)
 (81) 指定国 EP (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, L U, MC, NL, PT, SE), CA, JP, KR, U S

(71) 出願人 藤沢薬品工業株式会社
 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号
 (72) 発明者 大久保 亮
 兵庫県川辺郡猪名川町伏見台5-1-65
 (72) 発明者 高橋 史江
 大阪府東大阪市葦屋西3-4-29
 (72) 発明者 山中 敏夫
 大阪府大阪市旭区赤川1-4-5
 (72) 発明者 加藤 眞行
 京都府京都市西京区御陵大枝山町6-16-12

(54) 【発明の名称】 フィブリノーゲン受容体拮抗剤であるN-[(R)-1-{3-(4-ビペリジル)プロピオニル}-3-ビペリジルカルボニル]-2(S)-アセチルアミノ-β-アラニン

(57) 【要約】

この発明は、下記の式 (I)



(これは糖蛋白Ⅱb/Ⅲa拮抗剤、血小板凝集阻害剤およびフィブリノーゲンの血小板への結合阻害剤である。) で表されるβ-アラニン誘導体、その製造方法、それを含有する医薬組成物、ならびにヒトまたは動物における明細書記載疾患の予防および/または治療方法に関するものである。

BEST AVAILABLE COPY

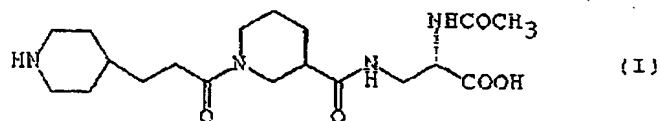
THIS PAGE BLANK (USPTO)

(2)

特表2000-506524

【特許請求の範囲】

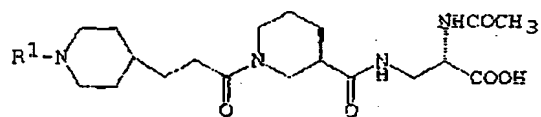
1. 式 (I)



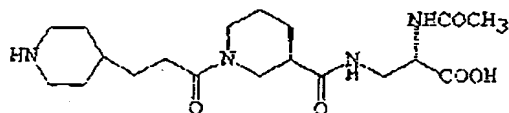
で表される化合物。

2. 請求項1に記載の化合物の製造法であって、

(i) 式

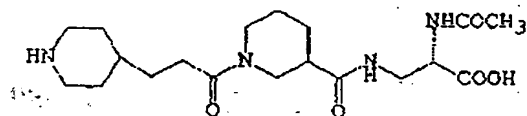
(式中、R¹はアミノ保護基を意味する。)

で表される化合物またはその塩を、アミノ保護基の脱離反応に付して、式



で表される化合物を得る、

(ii) 式

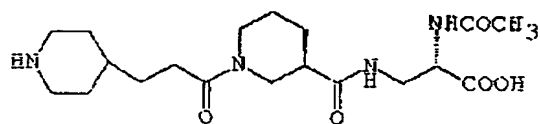


で表される化合物の塩を脱塩反応に付して、式

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(3)

特表2000-506524



を得ることを特徴とする前記製造法。

3. 医薬として許容される担体または賦形剤と共に、請求項1に記載の化合物を有効成分として含有する医薬組成物。

4. 請求項1に記載の化合物の医薬の製造への利用。

5. 請求項1に記載の化合物の医薬としての用途。

6. 請求項1に記載の化合物をヒトまたは動物に投与することからなる、血栓形成；再狭窄または再閉塞；血管手術、弁置換、体外循環または移植の場合における血栓形成；汎発性血管内凝固；血栓性血小板減少；本態性血小板増加；炎症；免疫疾患；または転移を要因とする疾患の予防および／または治療方法；または血栓溶解剤または抗凝血剤と共に用いる補助治療法。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(4)

特表2000-506524

【発明の詳細な説明】

フィブリノーゲン受容体拮抗剤である $N - [(R) - 1 - \{ 3 - (4 - \text{ピペリジル}) \text{プロピオニル} \} - 3 - \text{ピペリジルカルボニル}] - 2 (S) - \text{アセチルアミノ} - \beta - \text{アラニン}$

技術分野

この発明は β -アラニン誘導体に関する。より詳しくは、この発明は、糖蛋白 I I b / III 拮抗剤、血小板凝集阻害剤およびフィブリノーゲンの血小板への結合阻害剤である β -アラニン誘導体に関する。

背景技術

ヨーロッパ特許出願 No. 5 1 2, 8 3 1 A 1 には、フィブリノーゲン受容体拮抗剤が開示されている。

ヨーロッパ特許出願 No. 4 4 5, 7 9 6 A 2 には、血小板凝集阻害剤が開示されている。

発明の開示

この発明は β -アラニン誘導体に関する。より詳しくは、この発明は、糖蛋白 I I b / III a 拮抗剤および血小板凝集阻害剤である β -アラニン誘導体に関し

、
動脈血栓などの血栓形成；動脈硬化；虚血性心疾患 [たとえば狭心症（たとえば安定狭心症、切迫梗塞を含む不安定狭心症など）、心筋梗塞（たとえば急性心筋梗塞など）、冠動脈血栓など]；虚血性脳疾患 [たとえば脳梗塞、たとえば脳血栓（たとえば急性脳血栓など）、脳塞栓症など]、一過性脳虚血（たとえば一過性虚血発作など）、脳出血後の脳血管攣縮（たとえばクモ膜下出血後の脳血管攣縮など）など]；肺血管疾患（たとえば肺血栓、肺塞栓など）；末梢循環障害 [たとえば閉塞性動脈硬化、閉塞性血栓性血管炎（すなわちバージャー病）、レイノ病、糖尿病の合併症（糖尿病性血管症、糖尿病性ニューロパシーなど）、静脈血栓（たとえば深部静脈血栓など）など] などを要因とする疾患の予防および／または治療用の薬剤：

再狭窄および／または再開塞、たとえば経皮経管冠動脈形成術（PTCA）後

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(5)

特表2000-506524

の再狭窄および／または再開塞、血栓溶解剤（たとえば組織プラスミノゲン活性化剤（TPA）など）の投与後の再狭窄および／または再開塞などの予防および／または治療用の薬剤；

血栓溶解剤（たとえばTPAなど）または抗凝血剤（たとえばヘパリンなど）を用いる合併療法用の薬剤；

血管手術、弁置換、体外循環〔たとえば外科手術（たとえば開心術、人工心肺など）、血液透析など〕、移植などの場合における血栓形成の予防および／または治療用の薬剤；

汎発性血管内凝固（DIC）、血栓性血小板減少、本態性血小板増加、炎症（たとえば腎炎など）、免疫病などの予防および／または治療用の薬剤；

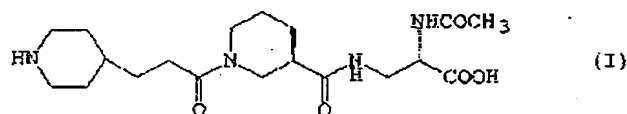
転移阻害用の薬剤：などとして有用である。

この発明のβ-アラニン誘導体は、細胞接着の阻害剤として有用であると予想され、さらに汎発性血管内凝固（DIC）、血栓性血小板減少、本態性血小板増加、炎症（たとえば腎炎など）、免疫病などの予防および／または治療用の薬剤；

転移阻害用の薬剤：

などとして有用である。

この発明の目的β-アラニン誘導体は下記の式（I）



で表すことができる。

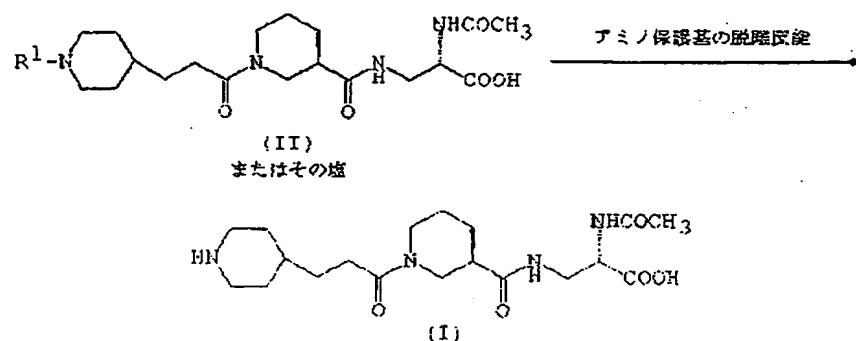
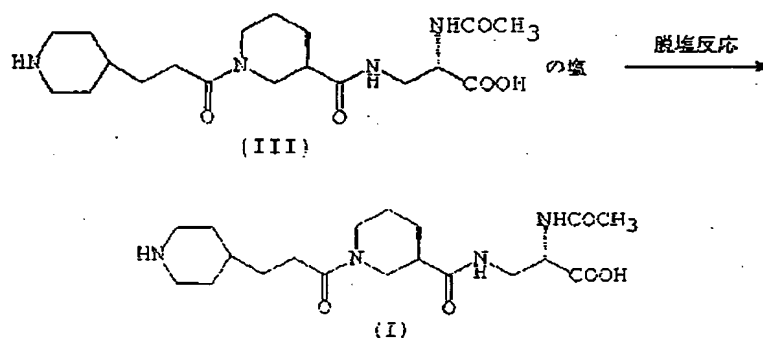
目的化合物（I）は下記の諸方法によって製造することができる。

製造法 1

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(5)

特表2000-506524

製造法 2

(上記各式中、 R^1 はアミノ保護基である。)

化合物 (I I) および (I I I) の好適な塩は、慣用の無毒の塩などの医薬として許容される塩であって、金属塩たとえばアルカリ金属塩 [たとえばナトリウム塩、カリウム塩など] およびアルカリ土類金属塩 [たとえばカルシウム塩、マグネシウム塩など] ; アンモニウム塩 ; 有機塩基塩 [たとえばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N' -ジベンジルエチレンジアミン塩など] ; 有機酸付加塩 [たとえば蟻酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩など] ; 無機酸付加塩 [たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、燐酸塩など] ; アミノ酸との塩 [たとえばアルギニン塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩など] ;

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(7)

特表2000-506524

などを挙げることができる。

この明細書の以上および以下の記述において、種々の定義の好適な例を次に詳細に説明する。

「低級」とは、特記ない限り、炭素原子数1ないし6を意味する。

「高級」とは、特記ない限り、炭素原子7ないし20個を有する基を意味する。

。

好適な「低級アルキル基」としては、直鎖または分岐状のもの、たとえばメチル、エチル、イソプロピル、プロピル、ブチル、イソブチル、第二級ブチル、第三級ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、イソヘキシルなどを挙げることができる。

好適な「アミノ保護基」としては、下記のアシル基、適当な置換基を1ないし3個有していてもよいアル（低級）アルキル（たとえばベンジル、フェネチル、1-フェニルエチル、ベンズヒドリル、トリチルなど）などの慣用の保護基、[5-(低級)アルキル-2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-イル]（低級）アルキル[たとえば(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-イル)メチルなど]などを挙げることができる。

好適な「アシル基」および「アシル」としては、脂肪族アシル；芳香族アシル；

アリール脂肪族アシル；およびカルボン酸、炭酸、カルバミン酸から誘導された複素環脂肪族アシルなどを挙げることができる。

前記「アシル基」の好適な例としては、下記のことを挙げることができる。

脂肪族アシルとしては、たとえば

低級または高級アルカノイル（たとえばホルミル、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、2-メチルプロパノイル、ペンタノイル、2, 2-ジメチルプロパノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、ウンデカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、ヘプタデカノイル、オクタデカノイル、ノナデカノイル、イコサノイルなど）；

低級または高級アルコキシカルボニル（たとえばメトキシカルボニル、エトキ

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(8)

特表2000-506524

シカルボニル、第三級ブトキシカルボニル、第三級ベンチルオキシカルボニル、ヘプチルオキシカルボニルなど) ；

低級または高級アルキルスルホニル (たとえばメチルスルホニル、エチルスルホニルなど) ；

低級または高級アルコキシスルホニル (たとえばメトキシスルホニル、エトキシスルホニルなど) ；などを挙げることができ、

芳香族アシルとしては、たとえば

アロイル (たとえばベンゾイル、トルオイル、ナフトイルなど) ；

アル (低級) アルカノイル [たとえばフェニル (C_1-C_6) アルカノイル (たとえばフェニルアセチル、フェニルプロパノイル、フェニルブタノイル、フェニルイソブタノイル、フェニルペンタノイル、フェニルヘキサノイルなど)、ナフチル (C_1-C_6) アルカノイル (たとえばナフチルアセチル、ナフチルプロパノイル、ナフチルブタノイルなど) など] ；

アル (低級) アルケノイル [たとえばフェニル (C_3-C_6) アルケノイル (たとえばフェニルプロペノイル、フェニルブテノイル、フェニルメタクリロイル、フェニルペンテノイル、フェニルヘキセノイルなど)、ナフチル (C_3-C

6) アルケノイル (たとえばナフチルプロペノイル、ナフチルブテノイルなど) など] ；

アル (低級) アルコキシカルボニル [たとえばフェニル (C_1-C_6) アルコキシカルボニル (たとえばベンジルオキシカルボニルなど) など] ；

アリールオキシカルボニル (たとえばフェノキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニルなど) ；

アリールオキシ (低級) アルカノイル (たとえばフェノキシアセチル、フェノキシプロピオニルなど) ；

アリールカルバモイル (たとえばフェニルカルバモイルなど) ；

アリールチオカルバモイル (たとえばフェニルチオカルバモイルなど) ；

アリールグリオキシロイル (たとえばフェニルグリオキシロイル、ナフチルグリオキシロイルなど) ；

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(9)

特表2000-506524

低級アルキルを1ないし4個有していてもよいアリアルスルホニル（たとえばフェニルスルホニル、p-トリルスルホニルなど）：などを挙げることができ、
複素環アシルとしては、たとえば

複素環カルボニル：

複素環（低級）アルカノイル（たとえば複素環アセチル、複素環プロパノイル、複素環ブタノイル、複素環ペンタノイル、複素環ヘキサノイルなど）；

複素環（低級）アルケノイル（たとえば複素環プロペノイル、複素環ブテノイル、複素環ペンテノイル、複素環ヘキセノイルなど）；

複素環グリオキシロイルなど：などを挙げることができる。

前記の「複素環カルボニル」、「複素環（低級）アルキル」、「複素環（低級）アルケノイル」および「複素環グリオキシロイル」の好適な「複素環部分」および「複素環基」としては、酸素原子、硫黄原子、窒素原子などのヘテロ原子を少なくとも1個有する、飽和または不飽和の単環または多環複素環基を挙げることができ、より好ましい複素環基としては、下記の複素環基

窒素原子1ないし4個を有する3ないし8員（好ましくは5または6員の）不飽和複素単環基、たとえばピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、

ビリジル、ジヒドロビリジル、ピリミジル、ピラジニル、ビリダジニル、トリアゾリル（たとえば4H-1, 2, 4-トリアゾリル、1H-1, 2, 3-トリアゾリル、2H-1, 2, 3-トリアゾリルなど）、テトラゾリル（たとえば1H-テトラゾリル、2H-テトラゾリルなど）など；

窒素原子1ないし4個を有する3ないし8員（好ましくは5または6員の）の飽和複素単環基、たとえばピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジル、ピペラジニルなど；

窒素原子1ないし4個を有する不飽和縮合複素環基、たとえばインドリル、イソインドリル、インドリニル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、キノリル、ジヒドロキノリル、イソキノリル、インダゾリル、キノキサリニル、ジヒドロキノキサリニル、ベンゾトリアゾリルなど；

酸素原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員（好

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(10)

特表2000-506524

ましくは5または6員)の不飽和複素単環基、たとえばオキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル(たとえば1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリルなど)など;

酸素原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員(好ましくは5または6員)の飽和複素単環基、たとえばモルホリニル、シドニルなど;

酸素原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する不飽和縮合複素環基、たとえばベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリルなど;

硫黄原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員(好ましくは5または6員)の不飽和複素単環基、たとえばチアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル(たとえば1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリルなど)、ジヒドロチアジニルなど;

硫黄原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員(好ましくは5または6員)の飽和複素単環基、たとえばチアゾリジニルなど;

硫黄原子1ないし2個を有する3ないし8員(好ましくは5または6員)の不飽和複素単環基、たとえばチエニル、ジヒドロジチエニル、ジヒドロジチオニル

など;

硫黄原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する不飽和縮合複素環基、たとえばベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリルなど;

酸素原子1個を有する3ないし8員(好ましくは5または6員)の不飽和複素単環基、たとえばフリルなど;

酸素原子1個および硫黄原子1ないし2個を有する不飽和複素単環基、たとえばジヒドロオキサチエニルなど;

硫黄原子1ないし2個を有する不飽和縮合複素環基、たとえばベンゾチエニル、ベンゾジチエニルなど;

酸素原子1個および硫黄原子1ないし2個を有する不飽和縮合複素環基、たとえばベンゾオキサチエニルなど;などを挙げることができる。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(11)

特表2000-506524

前記のアシル部分としては、1ないし10個の同種または異種の適当な置換基、たとえば

低級アルキル（たとえばメチル、エチル、プロピルなど）；

低級アルコキシ（たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシなど）；

低級アルキルチオ（たとえばメチルチオ、エチルチオなど）；

低級アルキルアミノ（たとえばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノなど）；

シクロ（低級）アルキル【たとえばシクロ（C₃—C₆）アルキル（たとえばシクロペンチル、シクロヘキシルなど）】；

シクロ（低級）アルケニル【たとえばシクロ（C₃—C₆）アルケニル（たとえばシクロヘキセニル、シクロヘキサジエニルなど）】；

ハロゲン（たとえばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素）；アミノ；前記のアミノ保護基；ヒドロキシ；後記の保護されたヒドロキシ；シアノ；ニトロ；カルボキシ；保護されたカルボキシ；スルホ；スルファモイル；イミノ；オキソ；

アミノ（低級）アルキル（たとえばアミノメチル、アミノエチルなど）；カルバモイルオキシ；ヒドロキシ（低級）アルキル（たとえばヒドロキシメチル、1または2-ヒドロキシエチル、1または2または3-ヒドロキシプロピルなど）

などを有していてもよい。

好適な「保護されたヒドロキシ基」としては、前記のアシル、適当な置換基を1個以上有していてもよいフェニル（低級）アルキル（たとえばベンジル、4-メトキシベンジル、トリチルなど）、三置換されたシリル【たとえばトリ（低級）アルキルシリル（たとえばトリメチルシリル、第三級ブチルジメチルシリルなど）など】、テトラヒドロピラニルなどを挙げることができる。

「アミノ保護基」のさらに好ましい例としては、低級アルコキシカルボニルまたはアル（低級）アルコキシカルボニルを、最も好ましいものとしては、第三級ブトキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニルを挙げることができる。

製造法1

目的化合物（I）は、化合物（II）またはその塩をアミノ保護基の脱離反応

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(12)

特表2000-506524

に付すことによって製造することができる。

この反応は加水分解、還元などの慣用の方法で実施される。

加水分解は、塩基、またはルイス酸などの酸の存在下で実施されることが好ましい。

好適な塩基としては、無機塩基および有機塩基、たとえばアルカリ金属 [たとえばナトリウム、カリウムなど]、アルカリ土類金属 [たとえばマグネシウム、カルシウムなど]、それらの水酸化物または炭酸塩または重炭酸塩、トリアルキルアミン [たとえばトリメチルアミン、トリエチルアミンなど]、ピコリン、1, 5-ジアザビシクロ [4, 3, 0] ノン-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ [2, 2, 2] オクタン、1, 8-ジアザビシクロ [5, 4, 0] ウンデク-7-エンなどを挙げることができる。

好適な酸としては、有機酸 [たとえば蟻酸、酢酸、プロピオン酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸など] および無機酸 [たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、塩化水素、臭化水素など] を挙げるすることができる。

三ハロゲン化酢酸 [たとえばトリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸など] などのルイス酸を用いる脱離は、カチオン捕捉剤 [たとえばアニソール、フェノールなど] の存在下で行うのが好ましい。

この反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない溶媒、たとえば水、アルコール [たとえばメタノール、エタノールなど]、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、それらの混合物、または他の溶媒中で行われる。液体の塩基または酸もまた溶媒として使用できる。反応温度は特に限定されず、通常、冷却ないし加温下で行われる。

脱離反応に適用される還元方法としては、化学還元および触媒還元を挙げることができ、化学還元を用いられる好適な還元剤としては、金属 [たとえば錫、亜鉛、鉄など] または金属化合物 [たとえば塩化クロム、酢酸クロムなど] と有機酸または無機酸 [たとえば蟻酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸など] との組合せを挙げることができる。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(13)

特表2000-506524

触媒還元を用いられる好適な触媒としては、白金触媒 [たとえば白金板、白金海绵、白金黒、コロイド白金、酸化白金、白金線など]、パラジウム触媒 [たとえばパラジウム海绵、パラジウム黒、酸化パラジウム、パラジウム炭、コロイドパラジウム、パラジウム-硫酸バリウム、パラジウム-炭酸バリウムなど]、ニッケル触媒 [たとえば還元ニッケル、酸化ニッケル、ラネーニッケルなど]、コバルト触媒 [たとえば還元コバルト、ラネーコバルトなど]、鉄触媒 [たとえば還元鉄、ラネー鉄など]、銅触媒 [たとえば還元銅、ラネー銅、ウルマン銅など] などの慣用のものを挙げることができる。

還元は、通常、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒、たとえば水、メタノール、エタノール、プロパノール、N, N-ジメチルホルムアミドなど、またはそれらの混合物中で行われる。さらに、化学還元で用いられる前記の酸が液体である場合、それらもまた溶媒として使用できる。また、触媒還元で用いられる好適な溶媒は、前記の溶媒、および他の慣用の溶媒、たとえばジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなど、またはそれらの混合物であってもよい。

この還元の反応温度は特に限定されず、通常、冷却ないし加温下で行われる。

上記のようにして得られた目的化合物 (I) が塩の形態である場合、それは慣用の方法で遊離形態に変換できる。

製造法 2

目的化合物 (I) は、化合物 (III) を脱塩反応に付すことによって製造することができる。

この反応は、中和、再結晶、脱塩樹脂カラムクロマトグラフィーなどの慣用の方法によって実施される。

前記の製造法 1 および 2 によって得られた化合物は、粉碎、再結晶、カラムクロマトグラフィー、再沈殿などの慣用の方法によって分離し、精製することができる。

目的化合物 (I) は、溶媒和化合物 [たとえば包接化合物 (たとえば水和物など) であってもよい。

目的化合物 (I) は結晶質であるので、安定しており、取り扱いやすい。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(14)

特表2000-506524

目的化合物 (I) の有用性を示すために、化合物 (I) の薬理試験データを以下に示す。

試験1：血小板へのフィブリノゲン結合

試験化合物

実施例1の化合物

試験方法

洗浄ヒト血小板をゲル濾過により血小板多血漿から調製した。洗浄血小板を、 $20\mu\text{M}$ ADPで10分間活性化し、0.8%パラホルムアルデヒドで30分間固定した。次に血小板を、遠心分離により洗浄し、 2mM 塩化カルシウムおよび 1mM 塩化マグネシウムを含むHEPESタイロイド緩衝液に懸濁した。

$10\mu\text{g}/\text{ml}$ FITCフィブリノーゲンおよび試験化合物を用いて、 $350\mu\text{l}$ の血小板を最終濃度 $2 \times 10^8/\text{ml}$ でインキュベートした。反応物を室温で30分間放置した。FACSscanフローサイトメーターを用いて、結合フィブリノーゲンのFITC蛍光を測定した。

50倍過剰無標識フィブリノーゲンの存在下で、結合を差し引いて、特異結合を計算した。結果を IC_{50} 値、すなわち結合を50%阻害するに要する用量で

表した。

試験結果

試験化合物	IC_{50}
(1)	1.6×10^{-6}

この発明の医薬組成物は、目的化合物 (I) を有効成分として、直腸内、肺内（鼻または口腔吸入）、鼻内、眼内、外用（局所塗布）、経口または非経口（皮下、静脈内および筋肉内を含む）投与または吸入に適した有機または無機の担体または賦形剤と共に含有する医薬製剤の形態、たとえば固体、半固体または液体の形態で用いることができる。

有効成分を、たとえば通常の無毒の医薬として許容される担体と共に配合し、錠剤、ペレット剤、トローチ、カプセル剤、坐剤、クリーム、軟膏、エアロゾル剤、吸入用散剤、液剤、乳剤、懸濁剤および用途に適した他の形態としてもよい。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(15)

特表2000-506524

。さらに、必要に応じて、補助剤、安定化剤、増粘剤、着色剤および香料を使用してもよい。

目的化合物（I）は、疾患の経過または症状に対して所望の効果をもたらすに十分な量が医薬組成物に含有される。

この発明の医薬組成物は、この技術分野における慣用の方法によって製造できる。薬剤の生物学的利用能を改善するために、この技術分野で一般的に使用される技術を、必要に応じて、この発明の医薬組成物に適用してもよい。

医薬組成物をヒトまたは動物に投与する場合、静脈内投与（静脈内注射を含む）；筋肉内投与；肺内投与または経口投与；または計量式用量吸入器、噴霧器または乾燥粉末吸入器からのエアロゾル剤の吸入により投与するのが好ましい。

目的化合物（I）の治療有効用量は、治療を受ける個々の患者の年齢および症状により変動し、左右されるが、一般的には、静脈内投与の場合、ヒトまたは動物の体重1kgに対して1日当たり0.001ないし100mgの目的化合物（I）を、筋肉内投与の場合、ヒトまたは動物の体重1kgに対して1日当たり0.001ないし100mgの目的化合物（I）を、経口投与の場合、ヒトまたは動物の体重1kgに対して1日当たり0.001ないし200mgの目的化合物（I）を、ヒトまたは動物における前記の疾患の予防および／または治療のために投与すればよい。

下記の実施例は、この発明をさらに詳しく説明するために示したものである。

実施例 1

N-[(R)-1-{3-(1-ベンジルオキシカルボニル-4-ピペリジル)プロピオニル}-3-ピペリジルカルボニル]-2-(S)-アセチルアミノ-β-アラニン(0.5g)、1N塩酸(0.94ml)と10%Pd-C(0.1g)のテトラヒドロフラン(5ml)中の混合物を、大気圧下で2時間水素化した。触媒を濾過により除去し、濾液を真空中で濃縮した。残留物を水に溶解し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で中和し、イソプロパノール：水=(1：1)を溶媒溶媒とするHP-20樹脂を用いて脱塩後、凍結乾燥し、エタノールから再結晶して、N-[(R)-1-{3-(4-ピペリジル)プロピオニル}-3-ピ

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(15)

特表2000-506524

ペリジルカルボニル] - 2 (S) - アセチルアミノ - β - アラニン (0.34 g

、91.0%) を白色結晶として得た。

IR (KBrペレット) : 2943, 2862, 1608 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ) : 1.31-1.88 (8H, m), 1.94-2.06 (4H, m),
2.03 (3H, s), 2.39-2.54 (3H, m), 2.80-3.05 (3H, m), 3.19-3.48
(5H, m), 3.63-3.74 (1H, m), 3.81-3.95 (1H, m), 4.18-4.34 (1H,
m), 4.35-4.41 (1H, m)

元素分析: $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 1.6\text{H}_2\text{O}$

計算値 C 53.66, H 8.34, N 13.17

実測値 C 53.63, H 8.56, N 13.03

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(17)

特表2000-506524

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C07D211/42 A61K31/455		Date and Application No. PCT/JP 97/88769
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Classification system followed by classification symbol IPC 6 C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the field searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search words used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 96 29309 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 26 September 1996 see claims 1,11-15; example 146 ---	1-6
X	WO 95 08536 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 30 March 1995 * Example 26(6) * see claims 1,13-17 ---	1-6
Y	EP 0 445 796 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE) 11 September 1991 cited in the application * entire document * ---	1-6
Y	EP 0 512 831 A (MERCK & CO., INC.) 11 November 1992 cited in the application * entire document * ---	1-6
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another document or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, etc. exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than its priority date claim(s) "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 24 June 1997		Date of mailing of the international search report 18.07.97
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 2100 Patentstr. 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-78) 340-2244, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-78) 340-2916		Authorized officer: Herz, C

Form PCT/ISA/119 (based on form) (July 1993)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(18)

特表2000-506524

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Item of Application No
 PCT/JP 97/08769

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indications, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 95 25091 A (ORTHO PHARMACEUTICAL CORPORATION) 21 September 1995 see claim 1; example 8 ---	1-6
Y	WO 95 11228 A (SUMITOMO PHARMACEUTICALS CO., LTD.) 27 April 1995 * entire document *	1-6
Y	BIOORG. MED. CHEM. LETT., vol. 6, no. 20, 1996, pages 2371-2376, XP000572765 W. J. HOEKSTRA ET AL.: "Solid-phase parallel synthesis applied to lead optimization: discovery of potent analogues of the GPIIb/IIIa antagonist RWJ-50042" * compound of formula 1, 17, 18 * see table 1 ---	1-6
Y	J. MED. CHEM., vol. 38, no. 10, 1995, pages 1582-1592, XP000572765 W. J. HOEKSTRA ET AL.: "Design and Evaluation of Nonpeptide Fibrinogen gamma-Chain Based GPIIb/IIIa Antagonists" * compound of formula 25 * see table 2 -----	1-6

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19)

特表2000-506524

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern. App. Application No.
PCT/JP 97/00769

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9629309 A	26-09-96	AU 4954296 A	08-10-96
WO 9508536 A	30-03-95	AU 7665794 A	19-04-95
		CN 1116847 A	14-02-96
		EP 0669912 A	06-09-95
		HU 73174 A	28-06-96
		ZA 9407350 A	10-05-95
		JP 8053415 A	27-02-96
EP 445796 A	11-09-91	CA 2037153 A	10-09-91
		IL 97401 A	15-03-95
		JP 2501252 B	29-05-96
		JP 4217652 A	07-08-92
		US 5430024 A	04-07-95
		US 5273982 A	23-12-93
		HR 930353 A	30-06-96
EP 512831 A	11-11-92	AU 647618 B	24-03-94
		AU 1611192 A	12-11-92
		BG 98194 A	30-09-94
		CA 2068064 A	08-11-92
		CN 1067883 A	13-01-93
		HU 68769 A	28-07-95
		JP 2531562 B	04-09-96
		JP 6009525 A	18-01-94
		NO 933999 A	05-11-93
		NZ 242609 A	27-04-95
		WO 9219595 A	12-11-92
		US 5455243 A	03-10-95
		US 5281585 A	25-01-94
		LT 475 A, B	25-10-94
WO 9525091 A	21-09-95	AU 2119195 A	03-10-95
		CA 2163027 A	21-09-95
		CN 1128022 A	31-07-96
		EP 0746545 A	11-12-96
		FI 955498 A	15-01-96
		NO 954609 A	05-01-96
WO 9511228 A	27-04-95	AU 7362794 A	08-05-95

Data PCT/ISA/210 (patent family search) (July 1993)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(20)

特表2000-506524

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.
PCT/JP 97/00769

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9511228 A		CA 2174516 A	27-04-95
		CN 1138322 A	18-12-96
		EP 0725659 A	07-08-96

Form PCT/ISA/210 (Internat. Search Report) (July 1992)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)